Münster i/W. 1934. No 243 Med Diss.

Aus dem Pharmakologischen Institut der Westfälischen
Wilhelms-Universität Münster in Westfalen

Ueber den Einfluß einiger Barbitursäuren auf den Kohlehydratstoffwechsel.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der ärztl. Doktorwürde

der Hohen Medizinischen Fakultät

der

Westfälischen Wilhelms-Universität
Münster in Westf.

vorgelegt von

Franz Stüvermann

aus Dortmund-Aplerbeck

Buch- und Kunstdruckerei Wilh. Postberg, Bottrop i.W.

1934

Dekan: Prof. Dr. Esch

Referent: Privatdozent Dr. med. et phil. W. Haarmann

Korreferent: Prof. Dr. med. et phil. H. Freund

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

Gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Fakultät der Universität Münster.

In Arbeiten aus dem hiesigen Institut hatte sich die bemerkenswerte Tatsache ergeben, daß schon geringe Abänderungen der chemischen Konstitution einer Verbindung genügen, um die Stoffwechselwirkungen von Grund auf zu verändern. Es sei hier besonders auf die zusammenfassende Darstellung von Natrup*) hingewiesen, die die Beeinflussung der Dehydrierungsvorgänge durch die natürlichen Opiumalkaloide und eine Reihe von synthetischen, dem Morphin nahestehenden Alkaloide zum Gegenstand hatte.

In der vorliegenden Arbeit sollen an einer weiteren Stoffwechselleistung des Gewebes, und zwar an den anaeroben Spaltungsvorgängen, die den Zuckerabbau im Gewebe für die Oxydation vorbereiten, einige einander nahestehende Schlafmittel der Barbitursäurereihe verglichen werden. Geprüft wurden 1. die Diäthylbarbitursäure (Veronal), 2. die Dipropylbarbitursäure (Proponal) und 3. die Diallylbarbitursäure (Dial), sämtlich von der I. G. Farbenindustrie AG. hergestellte Präparate. Da die freien Säuren nur sehr schwer wasserlöslich sind, wurden zu unseren Versuchen die Säuren zunächst mit Natronlauge neutralisiert, sodaß leicht lösliche Natriumsalze entstehen. Die Angaben der Konzentration in den Tabellen beziehen sich auf die freien Säuren. Die Versuchstechnik war die im hiesigen Institut übliche; es braucht daher nicht näher auf sie eingegangen werden.

Versuchsserie I.

Die folgenden Versuche behandeln den Einfluß der Hypnotika auf die Milchsäurebildung aus Glykogen im Skelettmuskel. Als Versuchstiere dienten Kaninchen, Katze und Hund.

Die Versuchsergebnisse sind aus der Tabelle I ersichtlich.

Aus den Versuchen geht hervor, daß die Wirkungsbilder der drei Hypnotika in allen Fällen gleich sind.

Nimmt man 0,5 g Veronal als therapeutische Dosis an, so würde sich bei gleichmäßiger Verteilung im Organismus eine Giftkonzentration von 1.10^{-5} einstellen. Da die jeweils im Körper sich einstellende Giftkonzentration von der Resorption der Stoffe abhängig ist, wird sie noch niedriger anzusetzen sein.

---

*) Natrup, Inaugural-Diss. Münster 1933.

Die Versuche zeigen, daß im Konzentrationsbereich von 1.10^{-5} bis 1.10^{-7} die Milchsäurebildung aus Glykogen vermindert zu sein pflegt. Das Maximum der Hemmung schwankt zwischen den Konzentrationen 1.10^{-7} bis 1.10^{-5}. Die Grundwirkung der Schlafmittel ist also in einer Hemmung des Glykogenabbaues zu den tieferen Abbaustufen zu suchen. Die Wirkungsstärke der drei Mittel ist annähernd gleich, differiert aber von Tier zu Tier. Es kann also in einem Falle das Veronal den anderen Mitteln überlegen sein, in anderen Fällen wiederum das Dial oder Proponal.

In Versuch 1 und 4 setzt das Dial die Milchsäurebildung nicht herab. Es ist also schwächer toxisch als die beiden übrigen Schlafmittel. In stärkeren Verdünnungen und höheren Konzentrationen ist die Milchsäurebildung häufig angeregt. Die Hemmungswirkung der Barbitursäuren auf die Milchsäurebildung nimmt also nicht mit der

Tabelle I.

Skelettmuskel.

Glykogenzusatz.

Hypnotica	Milchsäure : mg %									Tierart
	direkt. Vers.	Nullversuch	Glykogenzusatz							
			Hypnoticakonzentration							
			0,0	1.10^{-8}	1.10^{-7}	1.10^{-6}	1.10^{-5}	1.10^{-4}	1.10^{-3}	
Veronal	498	651	900	909	996	846	963	924	840	Kaninchen
Proponal	498	651	900	885	969	981	855	957	960	
Dial	498	651	900	966	912	909	963	945	966	
Veronal	510	768	1224	1236	1110	1140	1323	1347	1341	Kaninchen
Proponal	510	768	1224	1212	1164	1158	1236	1275	1245	
Dial	510	768	1224	1224	1113	1029	1131	1197	1125	
Veronal	243	324	765	756	715	—	710	710	710	Katze
Proponal	243	324	765	810	742	710	696	595	598	
Dial	243	324	765	725	720	706	694	656	648	
Veronal	294	675	801	720	870	885	800	753	800	Hund
Proponal	294	675	801	732	714	738	804	834	876	
Dial	294	675	801	783	972	825	795	807	810	
Veronal	234	627	771	726	675	693	729	780	807	Hund
Proponal	234	627	771	—	660	873	780	765	750	
Dial	234	627	771	609	723	741	852	807	789	

Konzentration zu, sondern sogar ab. Dies Verhalten ist in allen Versuchen nachweisbar, mit Ausnahme von Versuch 3, der an Katzenmuskulatur angestellt wurde. Hier geht die Milchsäurebildung aus Glykogen mit ansteigender Hypnotikakonzentration herunter, besonders stark durch das Proponal, am schwächsten durch das Veronal.

Die prozentualen Hemmungen der Milchsäurebildung sind besonders stark bei der Hundemuskulatur. Sie kann hier gegenüber dem Nullversuch ohne jeden Zusatz fast vollkommen unterdrückt sein. Bei der Kaninchenmuskulatur ist die prozentuale Hemmung wesentlich niedriger, während Katzenmuskulatur gegen die Gifte sehr empfindlich ist.

Um welche Fermentsysteme es sich handelt, die die Umwandlung des Glykogen zur Milchsäure herbeiführen und die durch die Hypnotika in ihrer Tätigkeit angeregt oder gehemmt werden, läßt sich durch die Versuche nicht entscheiden. Der Angriffspunkt der Schlafmittel kann sehr weit oben in der Reaktionskette Glykogen-Milchsäure liegen, z. B. bei den Vorgängen, die das Glykogenmolekül in Zucker überführen. Die Gewebsphosphatasen kommen für die Hemmung bei der Milchsäurebildung nicht in Betracht, da sie gerade in mittleren Konzentrationen nach Versuchen von W i e d e m a n n *) aus dem hiesigen Institut in ihrer Wirksamkeit sehr stark angeregt werden. Schon eher ist eine Steigerung der Milchsäurebildung auf eine verstärkte Tätigkeit der Phosphatasen zu beziehen. Der Uebergang des Hexosemoleküls zur Milchsäure, also die Sprengung des Zuckermoleküls zu einfacheren Spaltungsprodukten, ist wohl in erster Linie für die verminderten Milchsäurewerte verantwortlich zu machen. Um diese Frage zu erklären, wäre es notwendig, die intermediär entstehenden Zwischenstufen, vor allem die aus dem Glykogen hervorgehenden Zucker neben der gebildeten Milchsäure gleichfalls quantitativ zu erfassen.

V e r s u c h s s e r i e II.

Für den Glukoseabbau im H e r z m u s k e l gilt das Gleiche wie das für den Glykogenabbau in der Skelettmuskulatur Gesagte.

Aus der Tabelle II geht hervor, daß die Schlafmittel auch den Glukoseabbau durch Herzmuskel stark herabsetzten. Die beobachteten Hemmungen der Milchsäurebildung sind jedoch viel höher als beim Skelettmuskel. Die stärkste Hemmung beobachten wir häufig bereits in der schwächsten von uns verwendeten Konzentration und ist zumeist stärker als bei der stärksten Konzentration. Die Giftwirkung ist durchaus nicht der Giftkonzentration proportional.

---

*) Wiedemann, Inaug.-Diss. 1934 (in Vorbereitung).

Die Versuche zeigen, daß der normale Chemismus der Stoffwechselvorgänge im Herzmuskel durch Schlafmittel stark in Mitleidenschaft gezogen wird. Es wird so auch verständlich, daß bei bereits geschädigtem Herzen schon geringe Mengen der Schlafmittel zu tödlichen Vergiftungen führen können, während das gesunde Herz wesentlich höhere Giftmengen ohne sichtbaren Schaden verträgt.

Aus den drei mit Hundeherzen angestellten Versuchen geht weiterhin hervor, daß die Größenordnung der Werte für die Milchsäurehemmung von Tier zu Tier starken individuellen Schwankungen unterworfen ist. So ist z. B. das Tier 3 den Giften gegenüber ziemlich resistent.

Tabelle II.

Herzmuskel.

Glukosezusatz.

Hypnotica	Milchsäure: mg %									Tierart
			Glukosezusatz							
			Hypnoticakonzentrativn							
	direkt. Vers.	Nullversuch	0,0	1.10^{-8}	1.10^{-7}	$1,10^{-6}$	1.10^{-5}	1.10^{-4}	1.10^{-3}	
Veronal	211	324	901	720	770	765	670	635	530	
Proponal	211	324	901	665	770	815	656	705	925	Hund
Dial	211	324	901	690	720	810	840	846	778	
Veronal	273	363	777	564	603	666	645	684	693	
Proponal	273	363	777	738	717	663	618	642	702	Hund
Dial	273	363	777	699	702	708	744	777	804	
Veronal	168	380	812	868	748	784	872	896	620	
Proponal	168	380	812	780	796	768	720	900	780	Hund
Dial	168	380	812	884	976	736	772	900	904	

Welche fermentativen Vorgänge von der Giftwirkung betroffen werden, läßt sich aus den Versuchen nicht schließen. Bekanntlich wird die Glukose im Herzmuskel mit Phosphorsäure verestert und die entstehende Hexose-Phosphorsäure in einfachere Verbindungen zerlegt, die schließlich unter anaeroben Bedingungen Milchsäure liefern.

Versuchsserie III.

Der Abbau der Glukose durch Hirngewebe verhält sich den drei Giften gegenüber anders als durch Herzmuskelgewebe. Dieses unterschiedliche Verhalten ist ohne weiteres verständlich, wenn wir

uns vergegenwärtigen, daß der Mechanismus der Glukosespaltung bei diesen beiden Organen verschieden ist. Herzmuskel benötigt für den Glukoseabbau Phosphat, nicht aber Hirngewebe.

Wie aus den Versuchen der Tabelle III hervorgeht, regen die Hypnotika in stärksten Verdünnungen von 1.10^{-8}, oft auch bei noch höheren Konzentrationen, die Milchsäurebildung aus Glukose z. T. recht erheblich an. In mittleren Konzentrationen dagegen, maximal durchschnittlich bei 1.10^{-5}, ist die Milchsäurebildung durch die Hypnotika vermindert, besonders stark in Versuch 2, weniger stark in Versuch 1, während in Versuch 3 die Milchsäurebildung angeregt wird, ein Beispiel für die individuelle Reaktion auf Gifte. In hohen Konzentrationen ist die Hemmung geringer als in mittleren.

Tabelle III.

Hirn.

Glukosezusatz.

Hypnotica	Milchsäure: mg %									Tierart
	direkt. Vers.	Nullversuch	Glukosezusatz							
			Hypnoticakonzentration							
			0,0	$1,10^{-8}$	$1,10^{-7}$	1.10^{-6}	1.10^{-5}	1.10^{-4}	1.10^{-3}	
Veronal	156	165	710	832	832	712	704	668	748	
Proponal	156	165	710	872	712	632	664	644	776	Hund
Dial	156	165	710	836	792	704	656	812	816	
Veronal	184	189	838	905	784	710	696	746	795	
Proponal	184	189	838	865	824	710	656	746	782	Hund
Dial	184	189	838	838	905	725	715	820	845	
Veronal	141	205	780	832	864	900	954	810	906	
Proponal	141	205	780	1026	936	930	894	900	786	Hund
Dial	141	205	780	900	936	960	866	900	810	

Es läßt sich also zusammenfassend sagen, daß die Milchsäurebildung aus Glykogen im Skelettmuskel und aus Glukose im Herz und Hirn unter dem Einfluß der Hypnotika qualitativ in der gleichen Richtung beeinflußt wird, in quantitativer Beziehung sind die Unterschiede sehr erheblich. Das Wirkungsbild der Diäthyl-, Dipropyl- und Diallylbarbitursäure ist prinzipiell gleich.

Versuchsserie IV.

In der letzten Versuchsserie soll der Einfluß der drei Schlafmittel auf die Zuckerbildung aus Stärke durch Lebergewebe geprüft werden. Als Versuchstiere dienten Kaninchen, Hund und Katze.

Da eine gesteigerte Zuckerbildung aus Glykogen in der Leber — Stärke verhält sich biologisch wie Glykogen — zur Hyperglykämie führt und umgekehrt eine verminderte Glykogenspaltung zur Hypoglykämie, schien die direkte Einwirkung der Schlafmittel auf die Leberamylase von Bedeutung zu sein. Beim Arbeiten am ganzen Tier, wie es alle früheren Untersucher getan haben, läßt sich nicht entscheiden, ob erniedrigte oder erhöhte Blutzuckerwerte auf eine direkte Einwirkung der Schlafmittel auf die fermentativen Vorgänge in der Leber zu beziehen sind oder rein sekundär durch Einwirkung

Tabelle IVa.

Leber.

Stärkezusatz.

Hypnotika	mg % Glukose									Tierart
	direkt. Vers.	Nullversuch	Stärkezusatz							
			Hypnotikakonzentration							
			0,0	1.10^{-8}	1.10^{-7}	1.10^{-6}	1.10^{-5}	1.10^{-4}	1.10^{-3}	
Veronal	2244	2840	3740	3720	3780	3840	3930	4000	4100	Hund
Proponal	2244	2840	3740	3740	3810	3860	3860	3880	3960	
Dial	2244	2840	3740	3740	3780	3930	3960	3980	4200	
Veronal	3330	5600	5730	5640	6000	—	4950	5020	5960	Kaninchen
Proponal	3330	5600	5730	5900	6300	6360	6710	6030	5490	
Dial	3330	5600	5730	5710	6440	6500	6300	5920	5800	
Veronal	3640	5760	7175	7400	7100	7280	7550	7460	7700	Hund
Proponal	3640	5760	7175	7360	7400	6700	—	7430	7600	
Dial	3640	5760	7175	7280	7250	7310	7800	7400	7750	
Veronal	290	378	1390	1306	1306	1306	1276	1220	1172	Katze
Proponal	290	378	1390	1340	1390	1380	1390	1220	1130	
Dial	290	378	1390	1220	1220	1230	1306	1340	1360	
Veronal	550	550	1895	2120	2100	2222	1735	1730	1735	Hund
Proponal	550	550	1895	1910	1890	1890	2120	1820	1822	
Dial	550	550	1895	1850	1935	1910	1910	1765	1765	

Tabelle IVb.

Leber.

Hypnotika	mg % Glukosenachbildung Konzentration der Hypnotika							Versuchstier
	0,0	1.10^{-8}	1.10^{-7}	1.10^{-6}	1.10^{-5}	1.10^{-4}	1.10^{-3}	
Veronal	1496	1476	1536	1596	1686	1756	1856	Hund
Proponal	1496	1496	1566	1616	1616	1636	1716	
Dial	1496	1496	1536	1686	1716	1736	1956	
Veronal	2400	2310	2670	—	1620	1690	2630	Kaninchen
Proponal	2400	2570	2970	3030	3380	2700	2160	
Dial	2400	2380	3110	3170	2970	2590	2470	
Veronal	3535	3760	3460	3640	3910	3820	4060	Hund
Proponal	3535	3720	3760	3060	—	3790	3960	
Dial	3535	3640	3610	3670	4160	3760	4110	
Veronal	1100	1016	1016	1016	986	930	882	Katze
Proponal	1100	1050	1100	1090	1100	930	840	
Dial	1100	930	930	940	1016	1050	1070	
Veronal	1345	1570	1550	1672	1185	1180	1185	Hund
Proponal	1345	1360	1340	1340	1570	1270	1272	
Dial	1345	1300	1385	1360	1360	1215	1215	

auf die Hormonproduktion der Organe zu beziehen ist. Führen z. B. die Pharmaka zu einer Sympathikusreitung, so wird eine vermehrte Adrenalinausschüttung der Nebenniere die Folge und der Zuckerspiegel im Blute erhöht sein. Umgekehrt wird eine Reizung des parasympathischen Systems infolge einer vermehrten Insulinausschüttung eine Hypoglykämie zur Folge haben. Wir beobachten also nicht direkt den Einfluß der Hypnotika auf den Zellstoffwechsel, sondern die durch die Hypnotika gesetzten Veränderungen der Hormonproduktion. Einblicke in die direkten Zellbeeinflussungen erhält man nur beim Arbeiten mit überlebendem Gewebe, weil hier die nervösen Einflüsse ausgeschaltet sind. So lauten denn auch die Angaben des Schrifttums über die Wirkung der Schlafmittel auf den Blutzuckergehalt widersprechend.*)

Die Ergebnisse der eigenen Versuche sind in den Tabellen IVa bis c zusammengefaßt.

*) Vergl. hierzu Literatur bei Högler, Ztschr. f. d. ges. exp. Medizin, 84, 29

Tabelle IVc.

Leber.

Hypnotika	Glukosenachbildung: % vom Kontrollversuch						Versuchstier
	Konzentration der Hypnotika						
	1.10^{-8}	1.10^{-7}	1.10^{-6}	1.10^{-5}	1.10^{-4}	1.10^{-3}	
Veronal	99	103	107	113	118	124	Hund
Proponal	100	105	108	108	109	115	
Dial	100	103	113	115	116	131	
Veronal	96	111	—	68	70	109	Kaninchen
Proponal	107	124	126	141	112	90	
Dial	100	129	132	123	108	103	
Veronal	106	98	103	110	108	115	Hund
Proponal	105	106	86	—	107	112	
Dial	103	102	104	117	106	116	
Veronal	92	92	92	90	85	80	Katze
Proponal	95	100	99	100	85	76	
Dial	85	85	86	92	95	97	
Veronal	116	115	124	88	88	88	Hund
Proponal	101	100	100	116	94	94	
Dial	97	103	101	101	90	90	

Aus ihnen geht hervor, daß die direkte Einwirkung der Schlafmittel auf die Zuckerbildung in der Leber nicht einheitlich ist. Bei dem einen Tier beobachten wir bei der gleichen Giftkonzentration eine Steigerung, beim anderen Tier wiederum eine Verminderung der Zuckerbildung. Wir können also die Angaben der Voruntersuchung bestätigen, daß die Wirkung der Schlafmittel auf den Blutzucker sehr unsicher sind. In Versuch 1 steigt die Zuckerbildung mit der Hypnotikakonzentration an, in Versuch 5 dagegen liegen die höchsten Zuckerwerte bei mittleren Konzentrationen, während die höheren hemmen. In dem einen Katzenversuch sind nur Hemmungen feststellbar, im allgemeinen überwiegen die Steigerungen der Zuckerbildung, die besonders groß bei dem einen Kaninchenversuch mit Proponal und Dial sind, während das Veronal dagegen die Zuckerbildung stark verzögert. Gerade in den Leberversuchen kommen die Unterschiede in der verschiedenen Stoffwechselwirksamkeit der drei einander chemisch sehr nahestehenden Barbitursäuren deutlich zum Ausdruck.

Zusammenfassung.

Die höheren Homologen des Veronals (Diäthylbarbitursäure), das Proponal (Dipropylbarbitursäure) und das Dial (Diallylbarbitursäure), beeinflussen den intermediären Kohlehydratabbau qualitativ in derselben Weise, quantitativ ergeben sich z. T. recht erhebliche Unterschiede.

Die Milchsäurebildung aus Glykogen im Skelettmuskel, aus Glukose durch Herzmuskel und Hirngewebe wird in mittleren Konzentrationen, die der errechneten therapeutischen im Organismus entsprechen, gehemmt und durch höhere „toxische" angeregt, gleichfalls durch sehr starke Verdünnungen. Hohe Konzentrationen und sehr starke Verdünnungen üben also dieselbe Einwirkung auf die Milchsäurebildung aus. Die Wirkung der drei Schlafmittel auf die Zuckerspaltung in der Leber ist nicht einheitlich und von Tier zu Tier verschieden.

Am Schluß meiner Arbeit ist es mir eine angenehme Pflicht, Herrn Privatdozenten Dr. med. et phil. W. Haarmann für die freundliche Ueberlassung des Themas und für die Hilfe bei der Arbeit meinen verbindlichen Dank auszusprechen.

Lebenslauf.

Am 10. Dezember 1906 wurde ich in Paderborn i. Westf. geboren. Vom 6. bis 10. Lebensjahre besuchte ich die Volksschule in Dortmund-Aplerbeck, anschließend die Rektoratsschule bis einschließlich Untertertia am gleichen Ort. Nach weiterem Besuch des Realgymnasiums in Dortmund-Hörde erwarb ich hier zu Ostern 1926 das Zeugnis der Reife. Zwei Semester studierte ich neue Sprachen an den Universitäten Bonn und Köln. Ab S. S. 1927 ließ ich mich bei der medizinischen Fakultät einschreiben und bestand mein medizinisches Staatsexamen am 24. Dezember 1932. Ich studierte an den Universitäten Würzburg, Rostock, Innsbruck und Münster.